オーバーラップする疾患群：ミトコンドリア病と左室心筋緻密化障害

杉本 昌也¹⁾, 桑田 聖子²⁾, 先崎 秀明²⁾旭川医科大学小児科¹⁾埼玉医科大学総合医療センター総合周産期センター小児循環器科²⁾**Cardiomyopathy Associated with Mitochondrial Disease and Left Ventricular Non-Compaction: an overlapping disease entity**

Masaya Sugimoto, Seiko Kuwata, Hideaki Senzaki

¹⁾Department of Pediatrics, Asahikawa Medical University, Hokkaido, Japan²⁾Pediatric Cardiology, Saitama Medical Center, Saitama Medical University, Saitama, Japan

ミトコンドリアは真核生物のほとんどすべての細胞内に存在するエネルギー産生装置であり、ヒトでは赤血球を除くすべての組織にある。このため、ミトコンドリア病ではさまざまな症状を呈するが、特に呼吸によるエネルギー依存度の高い中枢神経系、骨格筋、心筋の症状を呈することが多い¹⁾。頻度は5,000～7,000人に1人といわれ、最も頻度の高いのは先天性代謝異常症である²⁾。ミトコンドリア病の特徴として、あらゆる臓器に好発年齢の隔てなく発症することがあげられる³⁾。神経、筋のみならず心筋や肝臓などでも臓器障害を呈するため、初発症状も多種多様である。またミトコンドリア病はミトコンドリア遺伝(母系遺伝)、常染色体・性染色体すべての遺伝形式で発病することが知られている⁴⁾。特に幼少時期発病例はその9割以上が核遺伝子異常によるものであり重篤な症例が多く、ミトコンドリア脳筋症、肝症、心筋症として有名である。

鬼頭らの論文は、背景にあるミトコンドリア病が、はじめ左室心筋緻密化障害 left ventricular noncompaction (LVNC) という形で、発見、治療されていたが、次第に肥大型心筋症 Hypertrophic Cardiomyopathy (HCM) 様の心形態に変化し、それに伴い心不全が増悪し、最終的に治療に反応せず死に至ったという症例報告である。ミトコンドリア心筋症の心エコー図所見として、全周性に左室壁肥大を認めることが多く、特に中隔に比べ後壁の肥大が著明であることが多い⁵⁾。HCM でよくみられる中隔優位の肥厚と異なり、本疾患に特徴的であるとされている。生化学検査ではミトコンドリア機能障害を反映して、血中乳酸値の上昇および乳酸アシドーシスが認められることが多く、乳酸/ピルビン酸比は高値となる。小児においては、Bernier らの診断基準が主に用いられており、病理組織検査と酵素活性は非常に重要である⁶⁾。本症例では、心筋の呼吸鎖酵素活性が骨格筋や肝臓と比べ著しく低下しており、特に Complex I はほぼ活性を認めなかった。さらに電子顕微鏡でのミトコンドリア異常所見も診断の決め手となった。しかし、心筋の病理検査や酵素活性が必須であり、確診に至るケースは限られていることから、その多彩である可能性のある臨床像を明らかにしていくうえでも本報告は貴重である。近年、SIDS と診断されていた患者の中にミトコンドリア病が多く含まれることがわかってきており、診断方法の簡素化が今後の課題である⁷⁾。

次に、LVNC は、心室壁の過剰な網目状の肉柱形成と深い間隙の2層構造を形態的特徴とする、原因不明の心疾患である。胎生期5～8週に行われる心筋の緻密化の過程が障害され、スポンジ状の胎児心筋が遺残し、心機能低下が起こるといわれている⁸⁾。一部の症例でX染色体上(Xq28)に遺伝子座があるG4.5(TAZ)遺伝子が原因遺伝子として報告されているが、わが国の全国調査の結果では、高率に家族例が認められるものの、常染色体優性あるいはミトコンドリア遺伝子異常が疑われる家系も報告されている^{9,10)}。症状はWPW症候群、心室性期外収縮、心房性期外収縮などの不整脈、心室壁在血栓による全身性の塞栓症などがあげられる。臨床像が多彩であることと、胎児期、新生児期から成人まで発症時期が幅広いため見逃されやすい。また新生児期に発症する例は重篤な心不全で発症することが多く、10～15年で約半数は心移植の適応あるいは死亡している¹¹⁾。

LVNCの診断には心エコー図が最も有用であるが、統一した診断基準はない。心室壁の著明な肉柱形成と深く切

Fig. 1 A typical echocardiographic findings of left ventricular non-compaction (LVNC) in a one-year-old girl. Note the deep and wide inter-trabeculation spaces both in 4 chamber (left) and short axis (right) views.

れ込んだ間隙が特徴的な形態で、カラードプラで間隙間に血流を確認できることが重要であるが、客観性に難点を持つ (Fig. 1)。さらに半定量的診断法として、緻密層の壁厚と心外膜から肉柱の頂点までの距離の比、NC/C 比、non-compaction score などが提唱されているが、成人の心不全症例では、これらの診断基準を満足する症例が多数存在するとの報告があり over diagnosis されている可能性も指摘されており、絶対的なものではないといえる¹²⁾。

病理組織学的には心内膜の顕著な肥厚、弾性線維、膠原線維の増生を認める。心筋層は心内膜下の変性と中等度線維化を認めるものの、広範な心筋の脱落や斑状線維化巣はなく、拡張型心筋症とは区別される。心内膜の肥厚が著明な場合、心内膜線維弾性症の所見に類似しているが、心尖部を中心に認める細かい肉柱構造と緻密層の割合が著明に低下するという点から区別できる。しかし、これらの病理診断を生検にて行う場合、必ずしも異常心筋を摘出できていない場合があり、拡張型心筋症や心内膜線維弾性症と容易に診断されることが問題である¹³⁾。LVNC の重症例の多くは、経過中に心収縮力の低下とともに心室の拡張、心不全を来すが、臨床経過と NC/C 比の変化についての詳細な報告は少なく、また変化したこと自体に本疾患の心筋症の病態にどのような意味を持つかは不明である。病理診断と超音波所見を含めた臨床所見がどのように結びつくのか、今後の課題であるとともに、より非侵襲的な評価法の開発が求められている。

心臓 MRI は、心臓大血管の形態的評価ばかりではなく心機能評価も同時に行うことが可能で、放射線被曝を伴わない非侵襲的検査であるため繰り返し行うことができる。また、遅延造影 MRI は心筋症における心筋線維化を評価するうえで非常に有用と考えられている¹⁴⁾。現在、拡張型心筋症 Dilated Cardiomyopathy (DCM)、HCM それぞれにエビデンスが蓄積されてきている^{15, 16)}。近い将来、心エコー図等で心筋症が疑われ、心臓 MRI 所見が DCM や HCM に属さない非典型例であった場合、病理所見なしでもミトコンドリア心筋症や LVNC の診断が可能かもしれない¹⁷⁾。そして、心臓 MRI の最大の利点は、低侵襲であり繰り返し撮影可能であることであり、特に小児循環器分野においては、刻々と変化する患者の病態を把握するのに非常に有用なツールと考えられる¹⁸⁾。

ミトコンドリア心筋症に限らず LVNC や神経筋疾患、腎不全に続発する心筋リモデリングの過程で、心内膜下組織の肥厚や間隙の像が認められることがある。さらに心筋線維化が進むと心室壁の菲薄化、心拡大が起こり、心機能は悪化していく。鬼頭らが述べているように、LVNC、HCM、あるいは組織学的 hcCMP は overlap する病態であると考えられる。LVNC や HCM の新生児を診療した際は、ミトコンドリア病も念頭に置くべきであること、逆にミトコンドリア病が疑われたら DCM、HCM や LVNC なども鑑別疾患として考慮する必要がある。

近年、ミトコンドリア病に対する新しい治療法がいくつか試みられている¹⁹⁾。今後さらにエビデンスが蓄積され、治療法として確立することを期待したい。

【参考文献】

- 1) DiMauro S, Moraes CT: Mitochondrial encephalomyopathies. *Arch Neurol* 1993; **50**: 1197-1208
- 2) Thorburn DR, Sugiana C, Salemi R, et al: Biochemical and molecular diagnosis of mitochondrial respiratory chain disorders. *Biochim Biophys Acta* 2004; **1659**: 121-128
- 3) Skladal D, Halliday J, Thorburn DR: Minimum birth prevalence of mitochondrial respiratory chain disorders in children. *Brain* 2003; **126**: 1905-1912
- 4) 大竹 明: 【先天代謝異常症候群(第2版)(下)―病因・病態研究, 診断・治療の進歩―】ミトコンドリア病 ミトコンドリア病 概論. *日臨* 2012; 別冊: 623-630
- 5) Ikawa M, Kawai Y, Arakawa K, et al: Evaluation of respiratory chain failure in mitochondrial cardiomyopathy by assessments of 99mTc-MIBI washout and 123I-BMIPP/99mTc-MIBI mismatch. *Mitochondrion* 2007; **7**: 164-170
- 6) Bernier FP, Boneh A, Dennett X, et al: Diagnostic criteria for respiratory chain disorders in adults and children. *Neurology* 2002; **59**: 1406-1411
- 7) Yamamoto T, Emoto Y, Murayama K, et al: Metabolic autopsy with postmortem cultured fibroblasts in sudden unexpected death in infancy: diagnosis of mitochondrial respiratory chain disorders. *Mol Genet Metab* 2012; **106**: 474-477
- 8) 市田路子: 心筋緻密化障害. *日小児科会誌* 2010; **114**: 1819-1828
- 9) Ichida F, Tsubata S, Bowles KR, et al: Novel gene mutations in patients with left ventricular noncompaction or Barth syndrome. *Circulation* 2001; **103**: 1256-1263
- 10) Ichida F, Hamamichi Y, Miyawaki T, et al: Clinical features of isolated noncompaction of the ventricular myocardium: long-term clinical course, hemodynamic properties, and genetic background. *J Am Coll Cardiol* 1999; **34**: 233-240
- 11) 渡辺綾佳, 斎藤和由, 伊吹圭二郎, ほか: 左室心筋緻密化障害の臨床像の検討 乳幼児発症例と若年発症例の相違. *日小児循環器会誌* 2009; **25**: 16-22
- 12) Kohli SK, Pantazis AA, Shah JS, et al: Diagnosis of left-ventricular non-compaction in patients with left-ventricular systolic dysfunction: time for a reappraisal of diagnostic criteria? *Eur Heart J* 2008; **29**: 89-95
- 13) 西川俊郎: 心血管の病理 (孤立性)心筋緻密化障害. *病理と臨* 2001; **19**: 1360-1361
- 14) Maron MS, Maron BJ, Harrigan C, et al: Hypertrophic cardiomyopathy phenotype revisited after 50 years with cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2009; **54**: 220-228
- 15) Assomull RG, Prasad SK, Lyne J, et al: Cardiovascular magnetic resonance, fibrosis, and prognosis in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006; **48**: 1977-1985
- 16) Moon JC, Reed E, Sheppard MN, et al: The histologic basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2004; **43**: 2260-2264
- 17) 荒井侑子, 椎名一紀, 平野雅春, ほか: 診断の過程で心臓MRIが有用であったミトコンドリア心筋症の1例. *心臓* 2011; **43**: 362-368.
- 18) Sugimoto M, Kajino H, Kajihama A, et al: Assessment of pulmonary arterial pressure by velocity-encoded cine magnetic resonance imaging in children with congenital heart disease. *Circ J* 2013; **77**: 3015-3022
- 19) 大竹 明: 【クローズアップ ここまで治せるようになった先天代謝異常症】<疾患別診断法の新展開> ミトコンドリア病の新展開 臨床診断から生化学・遺伝子診断へ. *小児内科* 2012; **44**: 1661-1666